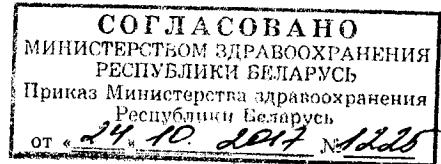


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ЛИСТОК - ВКЛАДЫШ (информация для пациента) по применению лекарственного средства **ЦЕФЕПИМ**

Торговое название: Цефепим.

Международное непатентованное название: Cefepime.

Состав: один флакон содержит: *действующего вещества – цефепима – 1 г (в виде цефепима гидрохлорида и L-аргинина).*

Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для инъекций 1 г.

Описание: порошок от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: прочие β -лактамные антибиотики.

Цефалоспорины IV поколения.

Код АТХ: J01DE01.

Показания к применению

Взрослые

Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами соответствующих микроорганизмов:

- пневмония (от умеренной до тяжелой), вызванная *Streptococcus pneumoniae*, включая случаи с одновременной бактериемией, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* или *Enterobacter species*;

- эмпирическая терапия пациентов с нейтропенической лихорадкой. Цефепим в качестве монотерапии показан для эмпирического лечения пациентов с фебрильной нейтропенией. У пациентов с высоким риском тяжелой инфекции

(в том числе у пациентов с недавно перенесённой трансплантацией костного мозга в анамнезе (данных в поддержку эффективности монотерапии цефепимом у этих пациентов недостаточно; если необходимо, рекомендуется комбинированная терапия с антибиотиками из группы аминогликозидов или гликопептидов с учётом индивидуального профиля риска пациента), гипотонией, гематологической злокачественной опухолью, тяжелой или длительной нейтропенией) - в составе комбинированной терапии;

- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит), вызванные *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*, любой степени тяжести, а также легкие и умеренно тяжелые инфекции, вызванные *Proteus mirabilis*, включая случаи, связанные с одновременной бактериемией этими микроорганизмами;

- неосложнённые инфекции кожи и ее структур, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*;

- осложнённые интраабдоминальные инфекции (в сочетании с метронидазолом), вызванные *Escherichia coli*, стрептококками группы *viridans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter species* или *Bacteroides fragilis*.

Дети

Инфекции, вызванные микроорганизмами, чувствительными к цефепиму:

- бактериемия, связанная с одной из упомянутых инфекций, или предположительно связанная;

- тяжёлая пневмония;
- тяжёлые инфекции мочевыводящих путей;
- бактериальный менингит;

- эмпирическое лечение фебрильных эпизодов у пациентов с умеренной (нейтрофилы $< 1000/\text{мм}^3$) или тяжёлой (нейтрофилы $\leq 500/\text{мм}^3$) нейтропенией.

У пациентов с высоким риском серьёзной инфекции (например, у пациентов с недавней трансплантацией костного мозга, низким начальным артериальным

давлением, онкогематологическими заболеваниями или тяжелой или длительной нейтропенией) антимикробная монотерапия не применима. Имеющиеся данные по эффективности монотерапии цефепима у таких пациентов недостаточны. Если необходимо, рекомендуется комбинированная терапия с антибиотиком из группы аминогликозидов или гликопептидов с учётом индивидуального профиля риска пациента.

Чтобы уменьшить развитие лекарственноустойчивых бактерий и поддерживать эффективность Цефепима и других антибактериальных препаратов, лекарственное средство следует использовать только для лечения инфекций, которые вызваны чувствительными бактериями. Когда информация о культуре и восприимчивости доступна, препарат следует использовать только для лечения инфекций, которые вызваны чувствительными бактериями. При отсутствии таких данных выбору эмпирической терапии могут способствовать эпидемиологические данные.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к Цефепиму или L-аргинину, а также к цефалоспориновым антибиотикам, пенициллинам или другим β -лактамным антибиотикам. Детский возраст до 1 месяца.

Способ применения и дозы

Дозы и способ введения препарата зависят от чувствительности возбудителя, тяжести инфекции, функции почек и общего состояния пациента.

Рекомендации относительно дозирования лекарственного средства приведены в таблице 1.

Таблица 1. Дозирование у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) более 50 мл/мин)

Локализация и тип инфекции	Доза	Частота	Продолжительность ² (дни)
<i>Взрослые и дети старше 12 лет (с массой тела более 40 кг)</i>			
Пневмония умеренной или тяжелой степени, вызванная <i>S. pneumoniae*</i> , <i>P. aeruginosa</i> ¹ , <i>K. pneumoniae</i> или <i>Enterobacter</i> spp.	1-2 г в/в	Каждые 12 ч	10
Эмпирическая терапия пациентов с фебрильной нейтропенией	2 г в/в	Каждые 8 ч	7**

Неосложненные или осложненные инфекции мочевых путей, включая пиелонефрит	0,5-1 г в/в или в/м***	Каждые 12 ч		7-10
Тяжелые неосложнённые или осложненные инфекции мочевых путей, в том числе пиелонефрит	2 г в/в	Каждые 12 ч		10
Инфекции кожи и ее структур, вызываемые <i>S. aureus</i> или <i>S. pyogens</i> .	2 г в/в	Каждые 12 ч		10
Осложнённые интраабдоминальные инфекции (в сочетании с метронидазолом)	2 г в/в	8-12 ч		7-10
<i>Дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет (с массой тела ≤ 40 кг):</i>				
<i>Возраст</i>	<i>Тяжёлые инфекции:</i> пневмония, осложнённые инфекции мочевыводящих путей.	<i>Очень тяжёлые инфекции:</i> сепсис, бактериальный менингит, эмпирическое лечение эпизодов фебрильной нейтропении.		
2 месяца – 12 лет (с массой тела ≤ 40 кг)	50 мг/кг массы тела каждые 12 часов <i>Серьёзные инфекции:</i> 50 мг/кг массы тела каждые 8 часов	50 мг/кг массы тела каждые 8 часов		
<i>Продолжительность:</i>	10 дней	7-10 дней		
От 1 до 2 месяцев	30 мг/кг массы тела каждые 12 часов <i>Серьёзные инфекции:</i> 30 мг/кг массы тела каждые 8 часов	30 мг/кг массы тела каждые 8 часов		
<i>Продолжительность:</i>	10 дней	7-10 дней		

* В том числе случаи, связанные с одновременной бактериемией.

** Или до окончания нейтропении. У пациентов со снижением температуры, но нейтропенией более 7 дней, должна быть пересмотрена необходимость продолжения антибактериальной терапии.

*** Внутримышечный путь введения показан только для легкой и умеренной неосложненной или осложненной инфекции мочевыводящих путей, вызванной *E. coli*.

¹ При лечении пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*: 2 г вводить в/в каждые 8 часов.

² Продолжительность лечения, как правило, составляет от 7 до 10 дней. Максимальная продолжительность в целом – не менее 7, но не более 14 дней. Продолжительность эмпирического лечения фебрильной нейтропении: от 7 дней до исчезновения нейтропении.

Опыт применения у детей в возрасте до 1 месяца ограничен и основывается на расчете доз, исходя из опыта применения дозы 50 мг/кг массы тела, полученной на основании фармакокинетических данных у пациентов старше 1 месяца, что соответствует дозе 30 мг/кг массы тела каждые 12 или 8 часов для детей в возрасте от 1 до 2 месяцев. Дети этого возраста должны тщательно контролироваться во время введения препарата.

У детей с массой тела более 40 кг рекомендуется доза, как для взрослых (смотрите таблицу). У детей старше 12 лет с массой тела менее 40 кг рекомендуется доза, как для детей с массой тела ≤40 кг. Максимальная доза у детей не должна превышать максимальную дозу для взрослых (2,0 г каждые 8 часов).

Продолжительность лечения, как правило, составляет от 7 до 10 дней. В целом цефепим рекомендуется применять не менее 7, но не более 14 дней.

При эмпирическом лечении фебрильной нейтропении продолжительность лечения обычно составляет до 7 дней или до окончания нейтропении.

Пациенты с нарушенной функцией почек. Цефепим выводится почками путем клубочковой фильтрации, поэтому больным с нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 50 мл/мин) дозу Цефепима необходимо откорректировать. У этих пациентов рекомендуемая начальная доза цефепима должна быть такой же, как у пациентов с КК более 50 мл/мин, за исключением пациентов, подвергающихся гемодиализу (таблица 2).

Таблица 2. Рекомендуемые дозы Цефепима для взрослых.

КК (мл/мин)	Интервал приема доз (часы)		
	24 часа	12 часов	8 часов
> 50		500-2000 мг	2000 мг
	Коррекция дозы не требуется		
30-50	500-2000 мг	500 мг	
11-29	500-1000 мг		
≤ 10	250-500 мг		
Гемодиализ *	1000 мг 1 доза, затем по 500 мг	500 мг	

* В день проведения диализа инъекцию лекарственного средства необходимо выполнять после окончания процедуры диализа.

Если известна только концентрация креатинина в сыворотке крови, тогда КК можно определять по нижеуказанным формулам.

Мужчины: КК (мл/мин) = масса тела (кг)×(140 – возраст) : 72×креатинин плазмы крови (мг/дл).

Женщины: КК (мл/мин) = показатель у мужчин×0,85.

При гемодиализе за 3 ч удаляется приблизительно 68 % дозы препарата. При непрерывном амбулаторном перitoneальном диализе препарат можно применять в исходных рекомендованных дозах – 500 мг, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции с интервалом 48 ч.

У детей при нарушении функции почек рекомендуются изменения режима дозирования, пропорциональные тем, которые принимаются у взрослых, в соответствии с приведённой ниже таблицей.

<i>Дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет (с массой тела ≤ 40 кг):</i>		
Клиренс креатинина (мл/мин)	Тяжёлые инфекции: пневмония, осложнённые инфекции мочевы- водящих путей.	Очень тяжёлые инфекции: сеп- сис, бактериальный менингит, эмпирическое лечение эпизодов фебрильной нейтропении.

> 50	50 мг/кг массы тела каждые 12 часов	50 мг/кг массы тела каждые 8 часов
	Регулировка дозы не требуется	
30 - 50	50 мг/кг массы тела каждые 24 часа	50 мг/кг массы тела каждые 12 часов
11 - 29	25 мг/кг массы тела каждые 24 часа	50 мг/кг массы тела каждые 24 часа
≤ 10	12,5 мг/кг массы тела каждые 24 часа	25 мг/кг массы тела каждые 24 часа

Расчет показателей КК у детей

КК (мл/мин/1,73 м²) = 0,55 × рост (см): креатинин плазмы крови (мг/дл) или
 КК (мл/мин/1,73 м²) = 0,52 × рост (см): креатинин плазмы крови (мг/дл) – 3,6.

Способ применения

Цефепим после восстановления вводят внутримышечно, внутривенно струйно медленно в течение 3-5 мин либо капельно путём инфузии в течение не менее 30 мин.

Приготовление раствора для внутривенного введения. Цефепим восстанавливают одним из следующих растворителей: стерильная вода для инъекций; 0,9 % раствор хлорида натрия для инъекций; 5 % раствор декстрозы для инъекций; стерильная бактериостатическая вода для инъекций с парабенами или бензиловым спиртом в количествах, указанных в таблице 3.

Восстановленный раствор разбавляют одним из следующих совместимых инфузионных растворов для внутривенного введения: 0,9 % раствор хлорида натрия; 5 % и 10 % раствор декстрозы; 5% раствор декстрозы с 0,9 % раствором хлорида натрия; 1/6 М раствор натрия лактата; раствор Рингера лактата; раствор Рингера лактата с 5 % раствором глюкозы.

Внутримышечное введение.

Цефепим восстанавливают одним из следующих растворителей: стерильная вода для инъекций; 0,9 % раствор хлорида натрия для инъекций; 5 % раствор декстрозы для инъекций; стерильная бактериостатическая вода для инъекций с парабенами или бензиловым спиртом в количествах, указанных в таблице 3.

Путь введения	Объем раствора для разведения (мл)	Приблизительный объем полученного раствора (мл)	Приблизительная концентрация Цефепима (мг/мл)
В/в введение: 1 г/флакон	10	11,4	90
В/м введение: 1 г/флакон	3	4,4	230

Восстановленный раствор лекарственного средства может быть от светло-жёлтого до янтарно-жёлтого цвета.

Перед введением приготовленного раствора лекарственного средства необходимо убедиться, что раствор является прозрачным и не содержит нерастворённых частиц.

Имеются литературные данные о физико-химической несовместимости цефепима с метронидазолом, ванкомицином, гентамицином, тобрамицином, нетилмицином и аминофиллином. В связи с отсутствием собственных исследований совместимости, данное лекарственное средство не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Побочное действие

Описанная ниже частота возникновения побочных реакций соответствует шкале: очень часто $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ и $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ и $< 1/100$; редко: $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$; очень редко: $< 1/10000$, частота неизвестна – невозможно оценить на основе имеющихся данных.

Очень часто: положительная реакция Кумбса.

Часто: анемия, диарея, сыпь.

Нечасто: оральный кандидоз, головная боль, тошнота, рвота, стоматит, раздражение в месте введения, флегрит и тромбофлегрит, боль и воспаление в месте инъекции.

Редко: неспецифический кандидоз, эозинофилия, нейтропения, тромбцитопения, лейкопения, снижение гематокрита, панцитопения, пролонгация протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, кровотечения, аллергические реакции, зуд, крапивница и лихорадка, судороги, парастезия, изменение вкуса, головокружение, тиннитус (звон в

ушах), умеренное и преходящее повышение уровня трансаминаz (АСТ, АЛТ), увеличение билирубина в сыворотке крови, нарушения функций печени, включая холестаз, отек, аллергические реакции, эритема, увеличение мочевины, креатинина в сыворотке крови; токсическая нефропатия, почечная недостаточность, озноб, ложноположительная реакция на глюкозу в моче.

Очень редко: артериальная гипотензия, одышка, вазодилатация, боль в животе, колит, псевдомембранный колит, запор, диспепсия, язвы в полости рта, боль в суставах, вагинит, увеличение щелочной фосфатазы в сыворотке крови, фосфатов, кальция, калия, уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови.

Частота неизвестна: апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, анафилактический шок, ангионевротический отёк, кома, ступор, энцефалопатия, нарушение сознания, миоклонус, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, эритема многоформная.

Сообщение о нежелательных реакциях. Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственное средство, включая сообщения о неэффективности лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных средств.

Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Возможны случаи повышения активности пероральных антикоагулянтов у пациентов, получающих цефалоспорины.

Применяя высокие дозы аминогликозидов одновременно с Цефепимом, необходимо следить за функцией почек из-за потенциальной нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков. Нефротоксичность отмеча-

лась после одновременного применения других цефалоспоринов с сильнодействующими диуретиками (такими как фуросемид).

Меры предосторожности

Перед началом лечения Цефепимом следует тщательно собрать анамнез с целью определения наличия у пациента реакции гиперчувствительности к Цефепиму или любому другому препарату группы цефалоспоринов, пенициллинов или β -лактамных антибиотиков. При наличии сомнений необходимо присутствие врача при первом введении для принятия неотложных мер в случае возникновения анафилактической реакции. При возникновении аллергических реакций необходимо прекратить введение препарата. Рекомендуется соблюдать особую осторожность при необходимости введения цефепима пациентам с бронхиальной астмой или любыми аллергическими реакциями в анамнезе.

Нарушения функций почек

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) или другими факторами, которые влияют на функцию почек, доза цефепима должна быть скорректирована, чтобы компенсировать более медленный клиренс лекарственного средства почками. Поскольку у пациентов с нарушениями функций почек или другими факторами, которые влияют на функции почек, при обычных дозах уровень цефепима в сыворотке может быть высоким и сохраняться длительно, у них поддерживающая доза должна быть уменьшена. Во время постмаркетинговых наблюдений были зарегистрированы серьёзные побочные эффекты в виде обратимой энцефалопатии (расстройства сознания со спутанностью сознания, галлюцинациями, ступором и комой), афазия, миоклонус, судороги и бессудорожный эпилептический статус и/или почечная недостаточность. В большинстве случаев энцефалопатия наблюдалась у пациентов с почечной недостаточностью, которые получали дозы цефепима выше рекомендемых. Обычно нейротоксические симптомы проходили после прекращения лечения цефепимом или после гемодиализа, но были случаи со смертельным исходом.

Если происходит нейротоксичность, связанная с терапией цефепимом, прекратите применение цефепима и примите соответствующие меры. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принять соответствующие меры.

Многие цефалоспорины, включая цефепим, были связаны с уменьшением активности протромбина. К группам риска относятся пациенты с почечной или печёночной недостаточностью или плохим состоянием питания, а также пациенты, получающие длительный курс антимикробной терапии. У пациентов с факторами риска следует контролировать протромбиновое время и применять экзогенный витамин К по мере надобности.

Влияние на результаты лабораторных исследований

При проведении анализа мочи на глюкозурию возможен ложноположительный результат. Цефалоспорины склонны абсорбироваться на поверхности эритроцитов и вступать в реакцию с антителами, направленными против препаратов, результатом чего является положительный тест Кумбса.

Пациентам, у которых развивается гемолитическая анемия, следует прекратить введение препарата и провести соответствующую терапию. Положительный тест Кумбса может наблюдаться у новорожденных, чьи матери получали антибиотики группы цефалоспоринов до родов.

Длительное применение Цефепима может приводить к колонизации нечувствительной микрофлорой. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принять соответствующие меры.

В случае появления диареи на фоне лечения, следует учитывать возможность развития антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе псевдомембраннызного колита, диагностика которого основывается на данных колоноскопии. Легкие формы колита не требуют назначения симптоматической терапии; умеренные или тяжелые случаи могут потребовать специального лечения. Антибиотик-ассоциированная диарея может наблюдаться в течение двух и более месяцев после применения антибактериальных препаратов. Если такой диагноз

подозревается, следует прекратить терапию цефепимом и начать соответствующее лечение.

Целесообразно следить за функцией почек при одновременном применении Цефепима с потенциально нефротоксичными антибиотиками (особенно аминогликозидами) и сильными диуретиками.

Антибактериальная активность цефепима

Из-за относительно ограниченного спектра антибактериальной активности, цефепим не подходит для лечения некоторых видов инфекций, особенно когда возбудитель ещё не установлен и не определена чувствительность выявленных микроорганизмов к цефепиму. По крайней мере, должна быть очень высокая вероятность того, что цефепим подходит для лечения данной инфекции.

Беременность и лактация

Исследования на животных не установили наличие прямого или косвенного вредного влияния на течение беременности, развитие эмбриона, плода и постнатальное развитие потомства. Потенциальный риск для людей не известен. Цефепим проникает через плацентарный барьер. Клинических данных о применении Цефепима женщинами в период беременности недостаточно. Цефепим беременным можно назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В малых концентрациях цефепим проникает в грудное молоко. Поэтому при назначении Цефепима кормление грудью необходимо прекратить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами

Исследований о влиянии на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами не проводилось. Следует иметь в виду потенциальные побочные эффекты, такие как нарушение сознания, головокружение, спутанность сознания или галлюцинации, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Пациен-

там рекомендуется соблюдать осторожность и не управлять транспортом или другими сложными механизмами.

Применение у детей

Безопасность и эффективность цефепима при лечении неосложненных и осложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекций кожи и мягких тканей, пневмонии, а также при эмпирическом лечении пациентов с нейтропенической лихорадкой была подтверждена в отношении детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет. Применение Цефепима в этих возрастных группах обосновано результатами адекватных и хорошо контролируемых исследований применения цефепима у взрослых и дополнительными данными касательно фармакокинетики и безопасности, полученными в ходе исследований с участием детей.

Безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 1 месяца не изучена. Существует недостаточное количество клинических данных, подтверждающих целесообразность применения Цефепима у детей в возрасте до 1 месяца или для лечения тяжелых инфекций у детей в случаях, где подозреваемым или установленным возбудителем является *Haemophilus influenzae* типа b.

У пациентов с менингитом, у которых инфекция распространяется из удаленного очага, или у пациентов с подозреваемым или диагностированным менингитом, должен применяться альтернативный препарат с доказанной клинической эффективностью.

Применение у пациентов пожилого возраста

В ходе клинических исследований Цефепим применяли у более 6400 взрослых пациентов (35 % старше 65 лет, и 16 % 75 лет и старше). При применении обычной рекомендуемой дозы для взрослых клиническая эффективность и безопасность препарата были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов, не относящихся к пожилому и старческому возрасту.

Серьезные нежелательные явления наблюдались у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью, у которых коррекция доз цефепима не

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

осуществлялась, в том числе сообщалось об опасных для жизни или смертельных случаях, включая: энцефалопатию, миоклонус и судороги.

Препарат, как известно, выводится, главным образом, почками, и риск возникновения токсических реакций может быть выше у пациентов с нарушенной функцией почек. В силу того, что у пациентов пожилого возраста ухудшение почечной функции более вероятно, чем у пациентов других групп, следует обратить особое внимание на выбор дозы. Также должен осуществляться постоянный контроль функции почек.

Передозировка

Симптомы: проявляются в случаях существенного превышения рекомендуемых доз, особенно у больных с нарушенной функцией почек. Включают энцефалопатию, сопровождающуюся галлюцинациями, нарушением сознания, ступором, комой, миоклонией, эпилептоформными приступами, нейромышечной возбужденностью.

Лечение: необходимо прекратить введение препарата, провести симптоматическую терапию. Применение гемодиализа ускоряет удаление цефепима из организма; перitoneальный диализ малоэффективен. Тяжелые аллергические реакции немедленного типа требуют применения адреналина и других форм интенсивной терапии.

Упаковка

1,0 г во флаконах из стекла. 1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№1).

10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с картонным вкладышем (№10).

Для стационаров: 50 флаконов вместе с 2 инструкциями по применению помещают в коробку из картона (№50).

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.



Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375(177) 735612, 731156.

